FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(BROUSSAIS - HOTEL-DIEU)

Année 1972 N°

85

THÈSE

POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Doctorat d'Université)
PAR

Alfred RIMAN
Né le 7 juillet 1939 à Ayn-Zhalta-Chouf (Liban)

Présentée et soutenue publiquement le

A propos de 40 cas à court terme de traitement des tumeurs solides pulmonaires par la cytarabine

Président : Monsieur le Professeur FOURNIER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0035

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(BROUSSAIS - HOTEL-DIEU)

Année 1972 N°

THÈSE

POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Doctorat d'Université)
PAR

Alfred RIMAN
Né le 7 juillet 1939 à Ayn-Zhalta-Chouf (Liban)

Présentée et soutenue publiquement le

A propos de 40 cas à court terme de traitement des tumeurs solides pulmonaires par la cytarabine

Président : Monsieur le Professeur FOURNIER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Je dédie cette thèse :

A MES PARENTS
et mes FRERES

En témoignage de ma profonde affection et en remerciement pour tous leurs sacrifices

A MES GRANDS PARENTS

A MA FEMME

qu'elle trouve ici ma très profonde affection

A MON FILS SAMI

A MES BEAUX PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE Président de Thèse :

Monsieur le Professeur FOURNIER
Doyen de la Faculté de LARIBOISIERE

En témoignage de notre gratitude pour l'honneur qu'il nous fait d'accepter la PRESIDENCE de cette thèse.

Vous m'avez accueilli avec obligeance, il m'est agréable de vous exprimer toute ma gratitude et l'assurance de mon profond respect.

A MONSIEUR le Professeur ISRAEL

qu'il trouve ici notre Profonde reconnaissance de m'avoir guidé dans ce travail.

A MONSIEUR le Docteur TORNADE

Vous m'avez beaucoup aidé dans ce travail.

Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère et respectueuse Amitié.

A MONSIEUR le Docteur LORCY

Directeur Médical des Laboratoires UPJOHN

qui a bien voulu m'aider dans ce travail.

qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR le Docteur PELLIER

Médecin Chef de Service à l'Hôpital Joffre
Draveil-Champrosay (91)

En témoignage de ma profonde et
respectueuse affection.

A PROPOS DE 40 OBSERVATIONS A COURT TERME DE TRAITEMENT DES TUMEURS SOLIDES PULMONAIRES PAR LA CYTARABINE

La Cytosine arabinoside ou "Aracytine" est un anti-métabolite de synthèse donnant un espoir nouveau dans la lutte contre les hémopathies malignes et les tumeurs solides et enrichissant par son efficacité la gamme des drogues antimitotiques.

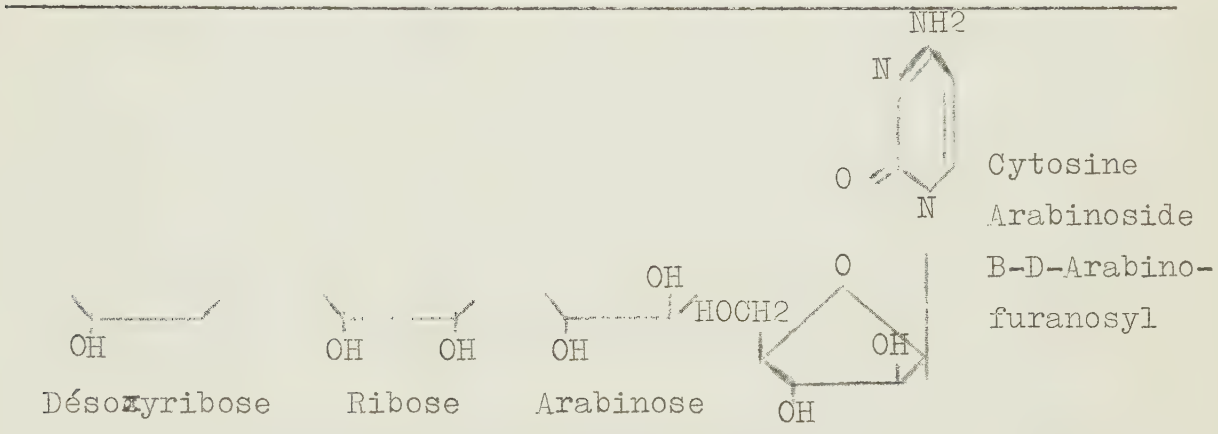
HISTORIQUE

En 1951, des nucléosides de l'Arabinose sont extraits d'éponges pêchées au large des côtes de Floride et c'est 10 ans plus tard que la Cytosine Arabinoside fut synthétisée par les laboratoires Upjohn et par les chercheurs de l'Université de Californie.

Talle et Vaitkevicius en 1963 rapportent les premiers cas de leucémies aigues traités par la cytosine Arabinoside - parallèlement plusieurs études testent l'activité du produit vis-à-vis de diverses leucoses animales et précisent son mécanisme d'action.

CHIMIE ET FORMULE DEVELOPPEE

L'Aracytine (1-bêta-D-arabino-furanosyl cytosine) ou cytarabine est un nucléoside de synthèse qui diffère de la cytidine par la présence d'arabinose au lieu de ribose.



TOXICOLOGIE

Toxicité aigüe

Chez la souris et le rat

La dose léthale 50 de l'Aracytine administrée par voie intra-péritonéale est supérieure à 1 000 mg/kg. Cette dose entraîne une leucopénie notable chez le rat.

Toxicité subaigüe

Chez la souris

Une dose quotidienne de 50 mg/kg injectée par voie intra-péritonéale pendant 7 jours entraîne une leucopénie.

Le même effet a été obtenu chez le singe où la drogue est administrée par voie intra-veineuse.

Chez le chien

Une dose de 50 mg administrée pendant 10 jours a provoqué par contre des signes de toxicité hépatique et rénale et surtout une aplasie médullaire entraînant la mort de l'animal. Le principal effet toxique chez les mammifères est une dépression de la moelle accompagnée de leucopénie.

Toxicité et tératogénèse

La cytarabine est tératogène pour le foetus du rat malgré la faible toxicité chez cet animal.

Pharmacologie

Etude des cultures de tissus

La cytarabine est fortement toxique pour diverses lignées de cellules de mammifères. Il a été démontré que la Désoxycytidine retarde et même prévient l'action cytotoxique de la cytarabine dans les cultures de cellules. La cytarabine s'incorpore dans l'ADN et inhibe la synthèse de la désoxycytidine

ainsi que ses activités cytostatique et cytolytique soient partiellement attribuables à l'inhibition des kinases de l'acide cytidylique et à l'incorporation du composé dans les acides nucléiques.

Etude de l'action antitumorale in vivo

A des posologies variant de 3 à 50 mg/kg/j la cytarabine inhibe diverses tumeurs transplantées à la souris, dans le sarcome 180, le carcinome de forme ascitique d'Ehrilch, le lymphome T 49 et les leucémies L 1210 et L 5178 Y, ainsi sur d'autres types de leucémies, le réticulo-sarcome, le lymphosarcome et sur des tumeurs solides.

La désoxycytidine annule l'activité antitumorale de la cytarabine in vivo, confirmant les résultats des expériences in vitro.

En rapprochant d'une part, le fait que l'aracytine influence principalement la synthèse de l'A.D.N. dans les cellules en mitose, d'autre part, les données que l'on possède sur le cycle cellulaire et la durée de la période de synthèse de l'A.D.N. dans la leucémie L 1210 de la souris, on a pu établir des posologies qui, tout en étant bien tolérées détruisent 99,99 % des cellules et produisent des guérisons apparentes chez certains animaux.

Etude de l'immunité

L'aracytine possède un effet immuno-suppresseur comme le démontre l'inhibition de la synthèse de l'hémagglutinine chez la souris.

Métabolisme du médicament

Il existe dans le foie et les reins de l'homme une enzyme qui effectue la désamination de la cytarabine en arabinofuranosyl uracile, métabolite inactif; dans un délai de 12 à 24 heures après injection intraveineuse, on ne retrouve dans l'urine, sous sa forme inaltérée, que 5 à 8 % de la dose administrée - l'aracytine semble être métabolisé rapidement, surtout par le foie, éventuellement par les reins ; chez la majorité des malades après une forte dose unique intraveineuse, les concentrations sériques tombent en quinze minutes à des valeurs non mesurables.

Mode d'action

Normalement, la cytidine phosphorylée est transformée par action enzymatique en désoxycytidine phosphorylée qui va être un constituant de l'A.D.N. d'où l'explication du pouvoir antimitotique et antimétabolique de la cytarabine par une action à plusieurs niveaux.

1°) Elle inhibe la synthèse de la désoxycytidine "nucléoside constitué d'une base pyrimidique et d'un pentose, le désoxyribose".

Ainsi, après phosphorylation, l'aracytine bloque par un mécanisme compétitif la réductase assurant la transformation de la cytidine phosphorylée en désoxycytidine phosphorylée.

2°) Elle s'incorpore sous forme de désoxycytidine phosphorylée dans les acides nucléiques, ce qui entraîne une certaine activité cytostatique et cytolytique; il résulte ainsi un A.D.N. de structure anormale entraînant de fortes perturbations de la mitose et des métabolismes cellulaires.

3°) Elle inhibe également l'A.D.N. polymérase par une action compétitive. Elle inhibe les kinases de l'acide cytidylique.

Ces mécanismes d'actions montrent qu'il s'agit essentiellement d'un antimétabolite agissant à la phase S de la multiplication cellulaire, c'est-à-dire sur les cellules où s'opère la synthèse de l'A.D.N.

Les travaux de (Bruce) indiquent qu'à la suite d'une aplasie, la prolifération cellulaire des cellules malignes est plus rapide que celle des cellules normales ; après une aplasie due à des médicaments détruisant les cellules normales et pathologiques, quel que soit le moment du cycle cellulaire où

elles se trouvent, "la cytarabine devrait exercer une toxicité sélective pour les cellules malignes", ce qui a logiquement amené à expérimenter le produit dans le traitement des tumeurs solides.

ARACYTINE ET LEUCEMIES

Dans le cadre de la polychimiothérapie antileucémique classique, l'aracytine constitue un apport thérapeutique majeur destiné à induire une rémission très satisfaisante et prolongée et à permettre un traitement de réinduction lors des récidives et dans les traitements d'entretien.

I - Traitement des leucémies aigües myéloblastiques par l'aracytine seule

L'aracytine représente une arme de grande valeur dans leur traitement, comme en témoignent les travaux de plusieurs auteurs :

"Jean-Bernard - Michel Boiron et Coll. (Pr. Méd. 1966)" rapportent les résultats d'une étude faite sur 70 malades et ce, en application d'un protocole de traitement commun à tous les participants de l'acute leukemia groupe B (Chairman Dr J.F. Holland protocole 6503).

Nous rappelons très brièvement les conclusions de cette étude (cj tableau)

	Adultes 15 ans	Enfants	Total
Nombre de cas	47	15	62
Cas éliminés (traitement 7jours)	8	1	9
Aphasies mortelles (après disparition des hémoblastes)	2	-	2
Rémissions complètes	10	6	16
Rémissions incomplètes	8	1	9
Echecs	19	7	26

La cytosine arabinoside est administrée en perfusion veineuse lente (douze heures) diluée dans du sérum glucosé isotonique. La dose actuellement recommandée est de 30 mg/M2/j. La durée moyenne du traitement d'attaque est de dix huit jours.

Ce médicament est généralement bien supporté, ni troubles digestifs majeurs à part quelques nausées, ni troubles des fonctions hépatiques. Les hypoplasies médullaires précédant les rémissions sont fréquentes, mais les aplasies ne se voient que tardivement dans les traitements trop prolongés

Les résultats

L'examen des résultats obtenus permet en l'état actuel les remarques suivantes :

1°) La cytosine arabinoside employée SEULE, permet dans plus de 30 % des cas d'obtenir la rémission complète de leucémies aigües myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant. La rémission complète survient en moyenne dans le cours de la 4ème semaine de traitement. Les rémissions ont été obtenues aussi bien dans les cas récents, que dans des formes qui rechutent après traitement d'entretien par la 6 mercaptopurine.

2°) L'aracytine permet d'obtenir la rémission complète des leucémies aigües lymphoblastiques devenues définitivement résistantes à la prédnisone, à la vincristine, à la 6 mercaptopurine et au méthotrexate. Il est ainsi permis d'espérer qu'il n'y a pas de résistance croisée entre les médicaments habituels des leucémies lymphoblastiques et la cytosine arabinoside.

II - Traitement des leucémies aigües myéloblastiques et lymphoblastiques par l'association de l'aracytine à d'autres antimitotiques

Ce sont les travaux publics dans le "British Medical Journal 1970 par Crowther, Bateman et Sir Ronald Bodley Scott" qui mettent en évidence l'efficacité de l'association de la cytosine arabinoside avec la L asparaginase et le daunorubicin.

Ces auteurs rapportent 23 cas, il s'agit d'adultes

jeunes atteints de leucémie myéloblastique aigüe hospitalisés à St Bartholomew's Hospital.

10 malades ont été traités avec la L asparaginase et l'aracytine - 5 patients sur 10 ont eu une rémission complète- 13 autres malades ont été traités par association de la cytosine arabinoside et le daunorubicin, 9 malades ont eu une rémission complète, 1 patient a eu une rémission partielle avec normalisation de la formule sanguine périphérique et seulement présence des cellules jeunes à la ponction médullaire. Ces auteurs ont adopté donc un protocole de traitement à base du daunorubicin et de l'aracytine.

III - <u>Traitement des rechutes des leucémies aigües lymphoblastiques chez les enfants par association de l'aracytine et de la L asparaginase</u>

Cette étude a été faite par "Hardisty et Mc Elwain à Londres".

Etude pratiquée sur 9 enfants entre 2 et 11 ans après la 1ère et la 2ème rechute de leur maladie.

Ces malades ont reçu :

1°) l'aracytine 3 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant 9 à 10 jours en moyenne ;

2°) la L asparaginase 1 000 UI/kg/jour pendant 20 jours en moyenne.

Ils ont obtenu 8 rémissions complètes sur 9.

IV - Traitement des leucémies et des lymphosarcomes en pédiatrie par la cytarabine

Une étude a été faite par "Helen N. Lay et Coll." et parue dans le journal médical d'Australie, comportant 44 enfants atteints :

- de leucémie myéloïde : 11 cas
- de leucémie lymphoïde : 16 cas
- de lympho et réticulo-sarcome : 17 cas

Les résultats les plus satisfaisants étaient dans les leucémies aigües myéloïdes avec rémissions complètes dont les critères sont :

1°) l'aptitude de l'enfant à reprendre son activité scolaire et sociale et la disparition des signes cliniques de la leucémie ;

2°) critère biologique : normalisation de la formule sanguine ;

3°) baisse à 5 % des cellules jeunes dans la moelle osseuse.

QUELQUES ESSAIS DE TRAITEMENT DES TUMEURS SOLIDES PULMONAIRES PAR LA CYTARABINE

Cette étude porte sur 40 malades traités par la cytarabine dans les services des Professeurs KREIS et ISRAEL à Cochin et Lariboisière.

Obs. 1.

Mr Ba... âgé de 36 ans est admis dans le service le 30 novembre 1970 pour troubles respiratoires avec dyspnée intense et douleur thoracique.

L'examen radioclinique met en évidence l'existence d'une masse tumorale pulmonaire droite non mesurable avec épanchement pleural droit. La bronchoscopie et la biopsie confirment la nature maligne de cette tumeur, il s'agit d'un adénocarcinome muco-secrétant.

Un traitement par la cytarabine est institué suivant un protocole de 800 mg du produit en perfusion intraveineuse le même jour. Le résultat était satisfaisant :

- la douleur thoracique disparaît
- l'image pulmonaire régresse

- la toxicité est très faible

- le malade a quitté le service avec un bon état général et continue son traitement de façon régulière dans le service de consultation par cure.

Obs. 2.

M. Rol... âgé de 50 ans, traité depuis décembre 1970 pour bronchite chronique à répétition sans contrôle radiologique.

En février 71 : consulte son médecin traitant pour pneumopathie infectieuse avec pyrexie à 39°, toux et expectoration muco-purrulente ; une radio pulmonaire pratiquée en urgence montre une opacité tumorale de la région hilaire droite entraînant l'hospitalisation.

La biopsie d'un ganglion susclaviculaire droit montre une métastase d'un néoplasme pulmonaire à petites cellules.

Ce malade préfère se faire traiter dans une clinique privée par radiothérapie. Le résultat est décevant, d'où son retour dans le service dans un état clinique aggravé avec ictère, hépatomégalie.

Un traitement par la cytarabine est institué à base de 800 mg en perfusion intraveineuse et en un seul jour.

Aucune amélioration radio-clinique et le malade décède dans un tableau de cachexie et de dénutrition.

Obs. 3.

M. Lev... ancien bronchitique chronique traité banalement par des antibiotiques - l'examen radiologique pulmonaire met en évidence une masse tumorale du lobe pulmonaire droit dont la biopsie révèle la nature maligne :

"cancer épidermoïde"

Un traitement par la cytarabine est institué : 800 mg en une seule perfusion I.V. et pendant un seul jour. Le résultat est satisfaisant, amélioration de l'état général, sans toxicité hépatique ou digestive, légère cytopénie qui remonte les jours suivants.

Ce malade est opéré après cette cure de cytarabine : double lobectomie droite.

Obs. 4.

M. Maub... 60 ans

Depuis 1966, douleurs cervicales basses mises sur le compte d'une arthrose cervicale.

En 1971, accentuation de ces douleurs cervicales et apparition de douleurs dans l'hémithorax droit. Une radio pulmonaire montre une opacité parahilaire droite antérieure dont la biopsie confirme la nature maligne.

Ce malade est mis sous traitement à la cytarabine, 100 mg/jour en injectionI.V. pendant 7 jours.

- l'état général est resté bon

- la N.F.S. reste régulière sans modification notable

- l'image pulmonaire inchangée

Le malade est orienté à la sortie du service vers l'intervention chirurgicale.

Obs. 5.

M. Cab... 60 ans

Un grand fumeur, plus de 30 cigarettes par jour; est apparue récemment une toux tenace avec sensation d'encombrement pulmonaire sans expectoration, accompagnée d'une altération progressive de l'état général et d'amaigrissement.

Ce malade est atteint de mésothéliome pleural ; il est mis sous cytarabine à raison de 400 mg I.V./jour pendant 2 jours.

La toxicité hématologique est minime et se traduit par une cytopénie passagère, mais aucun effet bénéfique sur l'état général ou sur le mésothéliome.

Obs. 6.

M. Ness...

Hospitalisé pour dyspnée aigüe avec toux tenace ; l'examen radiologique met en évidence une atélectasie du lobe

supérieur droit - la bronchoscopie montre une sténose serrée et bourgeonnante du conduit aérien englobant la bronche et l'éperon trachéal.

Un traitement par la cytarabine pratiqué sous un protocole de 400 mg en I.V. par jour, pendant 2 jours, le résultat peu satisfaisant car il s'y produit une régression passagère de l'atélectasie et altération progressive de l'état général.

- la toxicité hépatique est nulle
- la toxicité hématologique peu prononcée

Obs. 7.

M. Djorn... 60 ans

Porteur d'un épithélioma papillaire de la thyroïde

En 1969 : présentait une milliaire pulmonaire néoplasique traitée par 100 millicuries d'I^{131}, aucun effet.

Le 17.8.71 ce malade hospitalisé en urgence pour insuffisance respiratoire aigüe, un traitement symptomatique fait régresser les signes aigus.

Début septembre 71 ce malade mis sous cytarabine à raison de 200 mg/jour pendant 4 jours - aucun effet objectif ni subjectif, il décède après la 2ème cure.

Obs. 8.

M. Bordelo... 70 ans

Artéritique chronique, amputé de la jambe gauche après gangrène des extrémités - il présentait une dyspnée importante et une toux tenace.

Une radio pulmonaire faite systématiquement montre une masse tumorale pulmonaire gauche non mesurable et un épanchement pleural gauche.

Un traitement par la cytarabine est fait à raison de 400 mg/jour pendant 2 jours.

- l'état général reste stationnaire

- abcédation de la masse tumorale et disparition de la pleurésie gauche

mais le malade décède après la 1ère cure.

Obs. 9.

Susi... 71 ans

En novembre 70 est apparue une algie de l'hémithorax droit considérée comme bénigne.

Quelques mois plus tard, apparition d'une dyspnée et d'un syndrôme de compression médiastinale avec hémoptysie.

L'examen radioendoxcopique met en évidence l'existence d'une tumeur solide pulmonaire envahissant le champ pulmonaire droit.

Un traitement par la cytarabine à raison de 400 mg I.V. par jour pendant 2 jours est fait. Le résultat est défavorable ; le malade décède dans un tableau d'insuffisance respiratoire aigüe.

Obs. 10.

M. Besn... 70 ans

Bronchiteux chronique connu.

En 1971, et au cours d'un bilan préopératoire pour cataracte avec cliché pulmonaire, on découvre une image néoplasique du poumon droit, ronde et mesurable au niveau du hile droit.

- biopsie par ponction transpariétale précise la nature histologique de la tumeur : "épithélioma épidermoïde mature du poumon".

- l'exploration fonctionnelle hépatique est normale.

Un traitement par la cytarabine est institué à raison de 200 mg I.V. par jour pendant 4 jours.

L'évolution clinique est fatale : fébricule pendant l'hospitalisation, l'image ne régresse pas, troubles digestifs majeurs avec nausées, douleurs à l'hypochondre droit, hépatomégalie douloureuse, cachexie progressive.

Obs. 11.

M. Reich...

Porteur d'une tumeur vésicale récidivée après cystectomie partielle.

Hospitalisé dans le service pour métastase pulmonaire avec métastase hépatique.

- carcinose péritonéale
- mauvais état général
- détresse respiratoire

Traité par la cytarabine à raison de 200 mg I.V./jour pendant 4 jours.

Aucun effet thérapeutique, pas d'amélioration de l'état général, pas de modification des images pulmonaires.

Douleurs osseuses insupportables, cytopénie notable.

Décède dans un tableau de cachexie progressive.

Obs. 12.

M. Bonnef...

Cancer du pancréas avec métastases sous-cutanées et métastases pulmonaires sous forme d'une opacité apicale interne droite.

Cliniquement, douleur thoracique droite haute avec douleur sciatique type S1, altération profonde de l'état général, troubles digestifs avec vomissements.

Traitement par la cytarabine institué à raison de 400 mg I.V. par jour pendant 2 jours.

La toxicité hématologique insignifiante mais aucune amélioration clinique ou radiologique.

Il décède après la 2ème cure.

Obs. 13.

M. Caur...

Adénocarcinome pulmonaire diagnostiqué après troubles respiratoires et amaigrissement - adénopathie jugulaire droite et sus-claviculaire.

On traite ce malade par la cytarabine à raison de 100 mg I.V./jour pendant 7 jours :

- amélioration nette de l'état général sans toxicité digestive ou hépatique ;

- stabilisation de l'image pulmonaire, ce malade poursuit son traitement régulièrement dans le service de consultations externes.

Obs. 14.

M. Dudef...

Hospitalisé pour bronchite chronique à répétition.

L'examen anatomo-radiologique révèle un adénocarcinome pulmonaire avec sténose lobaire supérieure droite ; pas

de localisation métastatique. On prescrit la cytarabine à raison de 200 mg I.V./jour pendant 4 jours :

- satbilisation de l'image radiologique
- cytopénie nette
- ce malade décède dans un tableau d'O.A.P. avec collapsus irréversible.

Obs. 15.

M. Gar...

Hospitalisé dans le service pour essoufflement, amaigrissement et douleur thoracique.

L'examen radiologique met en évidence une opacité tumorale du lobe supérieur droit avec atteinte apicodorsale du lobe supérieur gauche.

Traitement par la cytarabine à raison de 100 mg I.V. par jour pendant 7 jours.

Evolution clinique : abcédation de la masse tumorale et régression, mais l'état général se décline et la décision opératoire remise à cause de l'état de dénutrition et de fatigabilité.

Ce malade poursuit son traitement régulièrement dans le service de consultations externes.

Obs. 16.

M. Terribi...

Carcinome épidermoïde du larynx - 1ère métastase pulmonaire apparue en avril 1967, opérée avec suites opératoires simples.

En juin 70, altération de l'état général avec hépatomégalie - aérophagie pénible, opacité pulmonaire de la base gauche, asthénie et amaigrissement progressif.

Ce malade traité par la cytarabine à raison de 400 mg I.V. /jour pendant 2 jours, l'état général reste stationnaire, stabilisation provisoire de l'image pulmonaire.

Le 7.4.71, 6 mois après le début de traitement, hémoptysie abondante et mort rapide le même jour.

Obs. 17.

M. Bau... 63 ans

Entre dans le service le 20 juillet 71 pour poussée fébrile à 40°, sans autre symptôme.

L'_H.M.: depuis 3 mois, dyspnée d'effort, toux, expectoration matinale chez un grand fumeur (3 paquets par jour).

L'examen radiologique montre une opacité du lobe pulmonaire droit, la ponction transpariétale est infructueuse à cause d'un accident d'hémoptysie aigüe menaçant la vie du malade.

Un traitement par la cytarabine est fait à raison de 400 mg I.V./jour pendant 2 jours.

Le résultat est satisfaisant, le malade ne tousse plus, stabilisation de l'image mais la cytopénie est importante, ce qui empêche la poursuite du traitement.

Obs. 18.

D. Andr... 55 ans

Hospitalisé dans le service le 21 octobre 70 pour douleurs thoraciques avec amaigrissement - une radio pulmonaire montre alors une opacité ovalaire bien limitée de la base droite.

L'examen clinique est normal - des examens paracliniques : bronchoscopie normale ; l'examen des crachats montre des cellules atypiques caractéristiques d'un épithélioma épidermoïde mature.

La gammagraphie montre une zone d'hypofixation au niveau du bord supérieur de la jonction du lobe gauche et du lobe droit correspondant à une métastase.

Un traitement par la cytarabine est fait à raison de 100 mg I.V./jour pendant 7 jours.

Le résultat est satisfaisant - amélioration de l'image pulmonaire et de l'état général.

Le malade rentre chez lui et revient régulièrement pour les perfusions de la cytarabine.

Obs. 19.

Mar... Raymonde 63 ans

Opérée d'un cancer colique en 1967, entre dans le service pour troubles pulmonaires. La radio du poumon met en évidence une image ovalaire transversale parahilaire droite mesurable.

Il s'agit d'une métastase pulmonaire d'un cancer colique.

Un traitement par la cytarabine a été fait à raison de 800 mg I.V. en un seul jour.

L'image pulmonaire reste stable.

La toxicité digestive est faible, quelques nausées. La toxicité hématologique est insignifiante et transitoire. La malade quitte le service pour revenir en consultations externes pour traitement ambulatoire.

Obs. 20.

M. Piar...

Admis dans le service pour toux tenace sans expectoration. Le cliché du poumon met en évidence une opacité tumorale parahilaire droite non mesurable.

La bronchobiopsie confirmait sa nature maligne.

Un traitement par la cytarabine est fait sous le protocole de 400 mg I.V./jour pendant 2 jours.

L'état général reste stable. La toux se tarit, l'image pulmonaire reste stationnaire et provisoire.

Obs. 21.

Car... Pierre 75 ans

Antécédents : résection d'un polype de la jonction recto-sigmoïdienne il y a 15 ans.

Le malade entre dans le service pour troubles respiratoires avec adénopathie jugulo-carotidienne et sus-claviculaire.

Le cliché pulmonaire montre une image ronde mesurable du champ pulmonaire droit.

Un traitement par la cytarabine est entrepris à raison de 100 mg par jour pendant 7 jours.

L'état général est excellent, l'image stabilisée, régression partielle du ganglion sus-carotidien.

Obs. 22.

Foiss... René 70 ans, grand fumeur.

Mi octobre 70, se réveille le matin avec une voix enrouée, consulte l'O.R.L. qui trouvait une tumeur du larynx.

La bronchoscopie révèle une sténose en virole de la bronche souche gauche.

Mis à la cytarabine sous un protocole de 200 mg par

jour pendant 4 jours.

Le résultat est satisfaisant, nette amélioration radiologique et clinique, le malade revient en consultation externe pour traitement d'entretien.

Obs. 23.

M. Le Cam... Pierre 75 ans

Retraité sans antécédent - pathologie notable, ayant arrêté de fumer depuis 20 ans.

Apparition en janvier 71, après un épisode de pneumopathie banale, d'hémoptysie quotidienne qui fera découvrir par le médecin traitant une volumineuse opacité arrondie basale gauche. La bronchoscopie est normale.

Une intervention a été faite le 6 mai 71 : à la thoracotomie, on découvre une volumineuse tumeur basale plus un bloc ganglionnaire englobant la bronche souche gauche et le médiastin d'où fermeture du médiastin et traitement par la cytarabine : 800 mg I.V. en une cure d'un jour.

Petite amélioration passagère de l'état général avec stabilisation de l'image pulmonaire.

Obs. 24.

M. Longue...

Hospitalisé pour métastase pulmonaire secondaire à

un cancer de la langue avancé.

Etat général très atteint, anémie, dénutrition, troubles de la déglutition.

Traité par la cytarabine, 100 mg I.V./jour pendant 4 jours seulement car le malade décède le 5ème jour dans un tableau de cachexie et amaigrissement.

Obs. 25.

Mme Bont... 59 ans

Entre dans le service pour troubles respiratoires à type de dyspnée intense, de crachats hémoptoïques accompagnés d'amaigrissement et de mauvais état général.

L'examen radiologique pulmonaire met en évidence des métastases pulmonaires disséminées dans les deux champs pulmonaires en "lacher le ballon" d'origine ovarienne.

Un traitement par la cytarabine est prescrit à raison de 100 mg I.V./jour pendant 7 jours, mais cette malade ne reçoit qu'une seule dose, elle décède le 2ème jour du traitement.

Obs. 26.

M. Mass... 68 ans

Grand fumeur, entre dans le service pour poussée de bronchite aigüe avec encombrement pulmonaire, cyanose des extrêmités et fièvre à 39°5.

A l'examen clinique, des ronchus disséminés dans les deux champs pulmonaires avec hypocratisme digital.

La radio du poumon révèle une opacité tumorale parahilaire droite, volumineuse, avec une légère atélectasie du lobe supérieur droit. Un traitement symptomatique anti-infectieux est institué. Après cette phase aigüe, des examens complémentaires sont effectués : la bronchoscopie et la biopsie confirment la nature maligne de la tumeur.

Un traitement par la cytarabine est fait à raison de 100 mg par jour pendant 7 jours. Le résultat est passager, pas de régression de la tumeur, mais amélioration de l'état général.

A noter, une cytopénie supportable ne contre-indiquant pas la continuité du traitement, mais le malade a fait un accident aigu d'insuffisance respiratoire et il décède après la 2ème cure.

Obs. 27.

M. Poch... 69 ans

Malade opété d'un néo du colon droit en 1967 avec hémicolectomie droite ; les suites opératoires étaient banales.

En juin 70, un léger fléchissement de l'état général avec inappétence, dyspnée, petite toux tenace irritante ; son médecin traitant l'adresse dans le service après une découver-

te de métastases pulmonaires nombreuses dans les deux champs pulmonaires.

Le traitement par la cytarabine est institué mais le malade décède au cours de sa cure.

Obs. 28.

M. Fern... 58 ans

Opéré d'une tumeur maligne du rein droit, avec néphrectomie totale en 1969. AU mois de juillet 70, le malade commence à avoir une inappétence marquée avec douleur lombaire droite, sous forme de sciatalgie bilatérale - en plus, point de côté droit et dyspnée.

Le malade est hospitalisé et un bilan général est pratiqué où l'on découvre des métastases pulmonaires sous forme d'opacités arrondies et mesurables, avec hépatomégalie.

Un traitement par la cytarabine est fait en suivant le protocole de 200 mg par jour pendant 4 jours. Le malade reçoit deux cures, aucune toxicité digestive, la cytopénie reste modérée. Il récupère après les cures une valeur normale de sa formule sanguine.

Le résultat est satisfaisant : régression objective de l'image pulmonaire et diminution de la dyspnée. Le malade décède malheureusement après cette 2ème cure, d'un infarctus du myocarde.

Obs. 29.

M. Perma...

Malade âgé de 62 ans, grand fumeur et bronchitique chronique, hospitalisé dans le service pour hypertermie à 39°5, toux productive, ronchus dans les deux champs pulmonaires.

Une radio pulmonaire faite dans le service révèle une opacité tumorale parahilaire droite, volumineuse, non mesurable se prolongeant vers le lobe inférieur droit.

Un traitement symptomatique est effectué ; la fièvre est descendue aux environs de 37°5 ; on entreprend alors le traitement par la cytarabine à raison de 200 mg I.V. lente, par jour, pendant 4 jours ; cette cure renouvelée 15 jours plus tard, la toxicité était modérée tant au point de vue digestif, quelques nausées, qu'au point de vue hématologique, une cytopénie transitoire. Le résultat clinique et radiologique est transitoire car le malade décède après la 2ème cure dans un tableau d'insuffisance respiratoire aigüe.

Obs. 30.

M. Epstein... 75 ans

Hospitalisé dans le service pour troubles respiratoires dûs à des métastases pulmonaires secondaires à un cancer colique opéré deux anx auparavant.

Ce malade subit un traitement par la cytarabine à raison de 200 mg par jour en I.V. pendant 4 jours.

Le résultat est satisfaisant avec amélioration de l'état général, stabilisation du processus mitotique au cliché pulmonaire ; ce malade sort du service pour revenir continuer ses cures dans le service de consultations externes.

Obs. 31.

M. Dech... 68 ans

Entre dans le service dans un très mauvais état général : dénutrition, amaigrissement important, crachats hémoptoïques. Ce malade est porteur d'un anus iliaque artificiel à la suite d'un cancer du rectum inextirpable.

La radio pulmonaire révèle l'existence d'un "lâcher le ballon" dans les deux champs pulmonaires.

Un traitement par la cytarabine est institué : 100 mg en I.V. pendant 6 jours, mais le malade ne reçoit que 400 mg car il décède le 5ème jour du traitement.

Obs. 32.

M. Hins...

Entre dans le service envoyé par son médecin traitant qui découvre, en ville, après un cliché pulmonaire pratiqué pour épisode grippal, une opacité tumorale arrondie et mesura-

ble du lobe pulmonaire moyen gauche, accompagné d'un petit épanchement pleural gauche ; la bronchoscopie et la biopsie tumorale confirment la nature maligne et l'histologie d'un cancer épidermoïde à petites cellules.

Un traitement par la cytarabine est entrepris à raison de 800 mg I.V. en un jour par cure.

Le résultat est très satisfaisant : disparition de l'épanchement pleural, régression objective de l'opacité tumorale.

Toxicité très faible et insignifiante n'empêchant pas la continuité des cures dans le service de consultations externes.

Obs.33.

M. Mom... 70 ans

Hospitalisé dans le service après la découverte d'une opacité tumorale pulmonaire chez un malade opéré 5 ans auparavant d'un cancer colique de l'angle gauche.

Le tout a débuté par une toux tenace, irritante, fébricule à 38°, 38°5 avec un petit crachat hémoptoïque ; on suspectait une embolie pulmonaire, mais la radio du poumon révèle l'opacité tumorale d'une métastase d'un cancer colique.

Un traitement par la cytarabine est institué à raison de 200 mg I.V./jour pendant 4 jours. Le malade ne tousse

plus ; l'opacité continue à évoluer, on décide alors d'associer à la cytarabine un autre antimitotique.

Obs. 34.

M. H... René 55 ans

Adressé par son médecin traitant dans le service de médecine générale pour dorsalgie rebelle aux antalgiques habituels, accompagnée de dyspnée d'effort.

La radio du poumon systématique révèle l'existence d'une opacité tumorale arrondie de sept centimètres de diamètre dans le lobe moyen droit. La nature épidermoïde à petites cellules est confirmée à la bronchoscopie et à la biopsie.

Une décision opératoire est prise, mais précédée par un traitement de cytarabine à raison de 200 mg I.V./jour pendant 4 jours et pour 2 cures ; on obtient une stabilisation nette de la prolifération tumorale, avec diminution de la dorsalgie, le malade est adressé en chirurgie thoracique.

Obs. 35.

M. Pey... 65 ans, menuisier

A été opéré 5 ans auparavant d'un cancer coecal en urgence pour occlusion.

Depuis juin 70, le malade essoufflé par un travail modéré, est obligé de s'arrêter durant quelques minutes.

Consultant un cardiologue, ce dernier trouve des râles crépitants disséminés et un poumon droit qui respire mal. L'E.C.G. : surcharge ventriculaire gauche ; la radio du poumon montre un poumon droit nodulaire avec atélectasie du lobe inférieur droit. Quelques nodules sont mesurables.

Un traitement par la cytarabine est entrepris à raison de 200 mg I.V. par jour pendant 4 jours et pour 2 cures.

Le résultat est transitoire avec régression passagère des nodules mesurables pendant 20 jours puis augmentation à nouveau de leur volume ; on décide alors d'associer la mitomycine à la cytarabine.

Obs. 36.

M. R... Albert 75 ans

Hospitalisé dans le service pour douleur thoracique droite irradiant dans l'épaule et le membre supérieur droit, accompagnée de dyspnée intense.

Un examen clinique pulmonaire montre des râles sous crépitants au sommet pulmonaire droit ; la radio pulmonaire révèle une atélectasie du lobe supérieur avec opacité tumorale parahilaire droite, volumineuse, non mesurable. Une bronchoscopie est effectuée dans le service qui montre une sténose serrée de bronche souche droite.

Un traitement par la cytarabine est entrepris à rai-

son de 400 mg I.V./jour pendant 2 jours et pour 2 cures.

Aucune amélioration clinique et radiologique.

Toxicité digestive supportable, la toxicité hématologique est passagère.

Obs. 37.

M. Lec... 65 ans

Hospitalisé dans le service pour pneumothorax spontané droit. La radio du poumon révèle en plus de son pneumothorax droit, une opacité tumorale gauche non mesurable.

Le pneumothorax est traité par un drainage pleural qui s'avère efficace.

Par ailleurs, le malade est mis sous cytarabine à raison de 200 mg I.V. par jour pendant 4 jours et pour 2 cures.

Le résultat est satisfaisant ; l'image pulmonaire régresse, l'état général s'améliore mais apparition secondaire, 21 jours après le traitement, d'un épanchement pleural gauche intense, à l'origine d'un accident respiratoire aigu emportant le malade.

Obs. 38.

M. G... Léon

Traité depuis 6 mois par radiothérapie pour ostéosarcome de l'extrêmité supérieure du fémur droit avec blindage

de la cuisse droite et adénopathie inguinale volumineuse.

Ce malade entre dans le service pour troubles respiratoires et dorsalgie.

La radio pulmonaire montre un "lâcher le ballon" dans les deux champs pulmonaires.

Un traitement par la cytarabine est fait à raison de 800 mg I.V. en un jour.

Le malade décède le lendemain à la suite d'une hémoptysie abondante.

Obs. 39.

M. B... Maurice 40 ans

Grand fumeur (2 paquets par jour) ; travaille dans les bâtiments.

Est hospitalisé dans le service pour bilan pulmonaire.

Ce malade présente depuis 6 mois, une toux irritative, expectoration matinale peu abondante attribuée par le malade à la cigarette. Il consulte son médecin traitant qui lui conseille de faire un bilan général et un cliché pulmonaire.

L'examen général : malade robuste, 72 kgs pour 1m68, bon appétit, pas d'hépatomégalie ni altération des tests hépatiques.

La radio du poumon, par contre, met en évidence une

opacité du lobe inférieur droit arrondie de 5 centimètres de diamètre. La bronchoscopie et la biopsie tumorale montrent l'histologie de cette tumeur : épithélioma épidermoïde.

Un traitement par la cytarabine est entrepris à raison de 400 mg I.V./jour pendant 2 jours. Le résultat est satisfaisant, petite régression notable à la mensuration de la tumeur et diminution de la tumeur.

Le malade est adressé en chirurgie thoracique.

Obs. 40.

M. D... Paul 62 ans

Bronchiteux chronique et emphysémateux, est hospitalisé dans le service pour épisode infectieux aigu avec dyspnée et hyperthermie, expectoration purrulente.

La radio du poumon montre une opacité tumorale envahissant la presque totalité du poumon gauche avec abcédation de la tumeur.

Un traitement symptomatique anti-infectieux est entrepris avec de la cytarabine 100 mg I.V./jour pendant 7 jours.

Aucune amélioration clinique et radiologique est notée ; le malade ne s'alimente plus et il décède dans un tableau de choc toxi-infectieux.

DISCUSSION

Nous nous sommes proposés dans cette étude préliminaire de comparer quatre schémas d'utilisation de la cytarabine, essentiellement du point de vue de la toxicité à court terme et secondairement de l'efficacité.

Les données relatives de cette efficacité recueillies dans cette brève étude sont également rapportées à titre de contribution à un inventaire des possibilités de l'aracytine.

NOTION DE TUMEUR MESURABLE

Une tumeur pulmonaire n'est habituellement reconnue radiologiquement que si son diamètre est égal ou supérieur à un centimètre, c'est-à-dire lorsqu'elle atteint son trentième doublement ;

Donc, toute opacité tumorale arrondie ou ovalaire bien limitée peut-être mesurable suivant ses diamètres perpendiculaires.

Le freinage et l'allongement du temps de doublement sous l'action des drogues antimitotiques peut être élucidé grâce à la mesure des diamètres de cette tumeur sur des clichés pulmonaires successifs dans le temps et identiques dans leurs constantes.

MALADES ETUDIES ET METHODES

Nous avons admis dans cette étude 40 malades consécutifs porteurs de cancers avancés non encore soumis à une chimiothérapie ou dont le traitement avait été arrêté depuis plus d'un mois et dont l'état hématologique était satisfaisant.

Les malades ont été répartis au hasard en quatre groupes aux modalités thérapeutiques différentes :

- groupe I : 800 mg d'ara.C. en une perfusion de 8 heures répétées 15 jours plus tard

- groupe II : 400 mg par jour, deux jours de suite, en perfusions de 2 heures répétées 15 jours plus tard

- groupe III : 200 mg par jour, 4 jours de suite, en perfusions de 2 heures répétées 15 jours plus tard

- groupe IV : 100 mg par jour, 8 jours de suite en perfusions de 2 heures répétées 15 jours plus tard.

Tous les malades ont subi des numérations de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes tous les 2 jours, tout au long de l'étude.

La dose moyenne distribuée a été de 11 mg/kg par cure.

La répartition au hasard des malades a donné lieu

aux catégories suivantes :

- groupe I : 3 cancers bronchiques à petites cellules
  2 adénocarcinomes bronchiques
  1 cancer bronchique épidermoïde
  3 métastases pulmonaires de cancer colique
  1 métastase pulmonaire d'adénocarcinome rénal

soit 10 cas parmi lesquels 3 tumeurs mesurables à vitesse de croissance connue.

- groupe II : 5 cancers bronchiques épidermoïdes
  1 cancer bronchique à petites cellules
  1 adénocarcinome bronchique
  2 cancers de l'oesopharynx avancés dont l'un avec métastases pulmonaires

soit 9 cas dont une tumeur mesurable.

- groupe III : 5 cancers bronchiques épidermoïdes
  1 cancer bronchique à petites cellules
  1 cas de métastases pulmonaires d'origine thyroïdienne
  1 cas de métastases pulmonaires d'ostéosarcome
  1 cas de métastases pulmonaires d'origine vésicale

1 cas de métastases pulmonaires d'origine rectale

1 cas de métastases pulmonaires d'origine colique

soit 12 malades dont 5 tumeurs mesurables.

- groupe IV : 4 cancers bronchiques épidermoïdes

2 cancers bronchiques à petites cellules

1 métastase pulmonaire d'origine gastrique

1 métastase pulmonaire d'origine ovarienne

1 métastase pulmonaire d'origine rectale

soit 9 malades dont 3 tumeurs mesurables.

TOXICITE HEMATOLOGIQUE

Nous ne donnerons ici que la synthèse des faits enregistrés, sous forme de tableaux où l'on mentionne le taux le plus bas atteint au cours de chacune des deux cures, le plus court délai d'obtention de la chute maximale et le plus long délai de retour aux chiffres préthérapeutiques.

On peut lire directement sur ces tableaux qu'il n'existe pas de différence significative entre les effets des quatre modalités différents, ni pour chacune d'elles entre la première et la deuxième cure.

Modalité	Taux le plus bas		délai d'obtention le plus court		délai de récupération le plus long	
	1ère cure	2ème cure	1ère cure	2ème cure	1ère cure	2ème cure
I	3.400	3.900	2jrs	2 jrs	14 jrs	26 jrs
II	2.600	3.400	4 jrs	2 jrs	18 jrs	6 jrs
III	1.600	2.000	2 jrs	2 jrs	16 jrs	10 jrs
IV	5.000	4.000	2 jrs	2 jrs	8 jrs	8 jrs

- Tableau I : Effets sur les globules blancs -

Modalité	Taux le plus bas		Délai d'obtention le plus court		Délai de récupération le plus long	
	1ère cure	2ème cure	1ère cure	2ème cure	1ère cure	2ème cure
I	30.000	100.000	6 jrs	2 jrs	8 jrs	6 jrs
II	50.000	70.000	2 jrs	2 jrs	8 jrs	8 jrs
III	20.000	60.000	2 jrs	4 jrs	8 jrs	10 jrs
IV	50.000	50.000	4 jrs	2 jrs	10 jrs	12 jrs

- Tableau II : Effets sur les plaquettes -

Modalité	Taux le plus bas		Délai d'obtention le plus court		Délai de récupération le plus long	
	1ère cure	2ème cure	1ère cure	2ème cure	1ère cure	2ème cure
I	3	2.2	6 jrs	12 jrs	6 jrs	8 jrs
II	3.3	3.1	6 jrs	8 jrs	8 jrs	12 jrs
III	2.8	2.1	6 jrs	8 jrs	6 jrs	12 jrs
IV	2.8	3	4 jrs	8 jrs	4 jrs	10 jrs

- Tableau III : Effets sur les hématies -
(en millions par mm3)

EFFET ANTI-TUMORAL

RESULTATS ANALYTIQUES

Il sera tenu compte ici exclusivement des régressions et non de leur durée puisque le traitement a été trop bref pour entretenir un effet initial. Par ailleurs, pour chaque modalité thérapeutique, les tumeurs mesurables y seront envisagées à part et la régression y sera définie comme une réduction mesurable du diamètre tumoral sur les radiographies.

1) Modalité I (800 mg en un jour)

a) Parmi les trois tumeurs mesurables, nous enregistrons deux régressions.

b) Parmi les six cas non mesurables, nous enregistrons une régression dans un cas d'adénocarcinome bronchique et cinq progressions.

2) Modalité II (400 mg deux jours de suite)

a) Il n'y a qu'un cas de tumeur mesurable dans ce groupe (métastases pulmonaires d'un carcinome O.R.L.), pour lequel on enregistre une nette diminution des images après la deuxième cure.

b) Parmi les huit autres cas, aucune régression n'est notée.

3) Modalité III (200 mg quatre jours de suite)

a) Cinq tumeurs mesurables figurent dans ce groupe. On y enregistre deux régressions, portant l'une sur un cancer à petites cellules avec image ganglionnaire médiastinale, l'autre sur la métastase pulmonaire d'un ostéosarcome.

b) Parmi les sept cas de tumeurs non mesurables, on enregistre deux améliorations nettes, l'une dans un cas de métastases pleuro-pulmonaires d'un carcinome ovarien et l'autre

dans un carcinome bronchique épidermoïde dont l'atélectasie et l'image ganglionnaire diminuent.

Les autres cas sont des progressions.

4) Modalité IV (100 mg par jour durant huit jours)

a) Parmi les trois tumeurs mesurables, l'on enregistre une régression (métastase pulmonaire d'un adénocarcinome gastrique).

b) Parmi les six cas non mesurables, on rencontre deux disparitions d'une atélectasie pulmonaire totale, dûes l'une à un épithélioma épidermoïde bronchique et l'autre à un cancer à petites cellules.

RESULTATS SYNTHETIQUES

a) Si l'on compare les quatre groupes entre eux, on obtient :

Groupe I : 3 régressions sur 9
Groupe II : 1 régression sur 9
Groupe III : 4 régressions sur 12
Groupe IV : 3 régressions sur 9

b) Au total, l'on obtient 11 régressions sur 40, soit 25 % des cas, sans aucun avantage net pour l'une des

modalités.

c) En ce qui concerne le type des tumeurs répondant à la cytarabine, les résultats sont les suivants :

15	cancers épidermoïdes.....	2 régressions
7	cancers à petites cellules.....	2 régressions
5	métastases de cancers coliques.....	2 régressions
3	adénocarcinomes bronchiques.....	1 régression
2	cancers de l'oesopharynx.....	1 régression
1	carcinome ovarien.....	1 régression
1	métastase d'ostéosarcome.....	1 régression
1	métastase de carcinome gastrique....	1 régression
2	métastases d'origine rectale.....	0
1	métastase d'origine thyroïdienne....	0
1	métastase d'origine vésicale.....	0
1	métastase d'origine rénale.....	0

d) parmi les 12 tumeurs mesurables, six réponses partielles indiscutables ont été enregistrées.

AU TOTAL

a) en ce qui concerne la toxicité

1- une toxicité hématologique tolérable, avec une dose de l'ordre de 11 mg/kg par cure ;

2- une toxicité cumulative négligeable à cette dose, si l'on attend quinze jours pour renouveler l'injection ;

3- une équivalence des effets toxiques dans les quatre modalités employées.

b) en ce qui concerne l'efficacité

1- une équivalence dans les quatre modalités

2- un pourcentage d'effets mesurables de l'ordre de 25 % des cas, avec notamment des régressions dans les différentes variétés de cancers bronchiques et dans les métastases de cancers coliques.

Il avait déjà été constaté que, en désaccord avec les données de la pharmacologie clinique, des doses fortes intermittentes de cytarabine possédaient des effets antitumoraux. Compte-tenu de la commodité de ce type d'administration, c'est celui que nous recommandons pour la cytarabine, une do-

se de 10 mg/kg tous les 15 jours s'avérant sans toxicité majeure.

Dans le type d'étude que nous rapportons, les effets enregistrés n'ont été que passagers. Ils témoignent déjà cependant d'une activité cytocide non négligeable, qui doit trouver dans l'avenir son utilisation la meilleure au sein de combinaisons cytostatiques, réunissant des médicaments à mécanisme d'action différent.

CONCLUSION

40 malades, porteurs de tumeurs solides ont été traités par la cytarabine.

Ces malades ont été répartis au hasard en 4 groupes, recevant deux cures successives à 15 jours d'intervalle de 800 mg I.V. en un jour, 2 jours, 3 ou 4 jours; à cette dose il n'existe pas de toxicité cumulative ni de différence nette entre les effets hématologiques ou antitumoraux des quatre modalités explorées.

Un effet antitumoral mesurable a été enregistré dans 11 cas, ce qui donne à la cytarabine une place importante parmi les médicaments à étudier comme agents chimiothérapiques des tumeurs solides, utilisés seuls ou en association avec d'autres méthodes.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Bernard, J., Boiron, M., Jacquillat, Cl., Weil, M., Najean, Y. : Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aigües ; Pr. Méd. 1966, 74, 799.

2 - Bernard, J. : Expér. clinique : résultats du traitement des hémopathies malignes par la cytosine arabinoside (à propos de 169 observations) ; Mars 1971.

3 - Biock, J.B., et al. : Hematologic and cytogenetic abnormalities during cytosine arabinoside (CA) therapy ; Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1965, 6,6.

4 - Bruce, W.R., Meeker, B.E., Valeriotte, F. : Nat. Cancer Inst, 1968.

5 - Buskirk, H.H., et al. : Effect of Uracil Mustard and Several Antitumor Drugs on the Primary Antibody Response in Rats and Mice ; J. Natl. Cancer Inst. (June) 1965, 34,747.

6 - Chu, M.Y., and Fischer, G.A. : A proposed Mechanism of Action of 1-beta-D-Arabinofuranosyl Cytosine as an inhibitor of the Growth of leukemic Cells ; Biochem. Pharmacol., 1962, 11, 423.

7 - Crowther, D., and al. : Combination chemotherapy using L-asparaginase, daunorubicin and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukemia ; Brit. Med. J. 1970, 4, 513.

8 - Evans, J.S., et al. : The effect of 1-beta-D-arabinofuranosyl cytosine hydrochloride on Murine Neoplasm ; Cancer Res., 1293 (Aug.) 1964, 24, 1285.

9 - Evans, J.S., et al. : Antitumor Activity of 1-beta-D-Arabinofuranosylcytosine Hydrochloride ; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., (Feb) 1961, 106, 350.

10 - Evans, J.S., and Mengel, G.D. : The Reversal of cytosine Arabinoside Activity in Vivo by Deoxycytidine ; Biochem. Pharmacol., 1964, 13, 989.

11 - Fischer, D.S., et al. : Immunosuppression by Pyrimidine Nucleoside Analogs ; Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 1013.

12 - Fichser, D.S., and Welch, A.D. : Comparative Immunosuppressive Effects of some Pyrimidine Nucleoside Analogs ; Fed. Proc., 1965, 24, 331.

13 - Hardisty, R.M. : The Treatment of acute leukemia ; Practitioner, 1970, 204, 127.

14 - Kim, J.H. and Eidinoff, M.L. : Action of 1-beta-D-Arabinofuranosylcytosine on the Nucleic Acid Metabolism and Viability of Hela Cells ; Cancer Res., (June) 1965, 25, 698.

15 - Kline, I., et al. : Effectiveness of Cytosine Arabinoside (CA) and other Agents in the Chemotherapy of Early leukemia L 1210 Inoculated Either Intracerebrally (IC) or Subcutaneously (SC) ; Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1965, 6.

16 - Silagi, S. : Metabolism of 1-beta-D-Arabinofuranosylcytosine in L. Cells, Cancer Res., (Oct) 1965, 25, 1466.

17 - Skipper, H.E., et al. : Experimental Evaluation of potential Anticancer Agents. XXI. Scheduling of Arabinosylcytosine to take advantage of its S-Phase Specificity Against Leukemia Cells ; Cancer Chemo. Reports, (June)1967,51,125.

18 - Smith, C.G., et al. : Effect of Arabinofuranosyluracil on the cytotoxicity of Arabinofuranosylcytosine in PPLO-Contaminated Cell Cultures ; Proc. Amer. Assoc. Cancer Res, 1965, 6, 60.

19 - Smith, C.G., et al. : Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 1966, 7, 66.

20 - Smith, C.G. : Biochemical and Biological Studies with Arabinofuranosyl Cytosine (Cytarabine), third Internati. Pharmacol. Cong., Sao Paulo, Brazil, July 24-30, 1966.

21 - Talley, R.W., and Vaitkevicius, V.K. : Megaloblastosis Produced by a Cytosine Antagonist 1-beta-D-Arabinofurano-sylcytosine ; Blood, (march) 1963, 21, 352.

22 - Wodinsky, I., and Kensler, C.J. : Activity of cytosine Arabinoside (NSC-63878) in a Spectrum of Rodent Tumors ; Cancer Chemo. Reports, (Aug.) 1965, 47, 65.

Vu, le Président de Thèse

Monsieur le Professeur

FOURNIER

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine Broussais-Hôtel-Dieu

Monsieur le Professeur

P. MILLIEZ

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALIET